

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

T2 астма и T2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии

© **Н.М. Ненашева**

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации; г. Москва, Российская Федерация

Настоящая статья посвящена основным характеристикам тяжелой бронхиальной астмы (ТБА) и ее гетерогенности, в частности охарактеризована T2 астма и представлена роль основных цитокинов, формирующих T2-воспаление. Основной акцент сделан на роли интерлейкина (ИЛ)-4 и ИЛ-13 в патогенезе БА и других T2-ассоциированных заболеваний как ключевых цитокинов в запуске и поддержании T2-воспаления. Представлены результаты экспериментальных исследований, доказывающих, что активация ИЛ-4/ИЛ-13 может вызывать выраженную гиперреактивность гладких мышц дыхательных путей человека, и сочетанная блокада активности этих цитокинов человеческим моноклональным антителом, нацеленным на общую α -субъединицу рецептора ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумаба обуславливает клиническую эффективность не только в отношении обострений и контроля симптомов БА, но и улучшения функции легких и уменьшения бронхиальной гиперреактивности. При взаимодействии T-лимфоцитов хелперов 2-го типа (Th2) и антиген-презентирующих клеток высвобождаются одновременно ИЛ-4 и ИЛ-13, поэтому блокирование ИЛ-4R α более эффективно, чем блокада каждого из лигандов по отдельности, что объясняет высокую эффективность дупилумаба не только при T2 астме, но и других T2-ассоциированных заболеваниях: атопическом дерматите и хроническом полипозном риносинусите. Помимо астмы и атопического дерматита недавно зарегистрировано новое показание для дупилумаба – хронический полипозный риносинусит.

Согласно рекомендациям Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ) по биологической терапии ТБА 2020, дупилумаб рекомендуется в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой T2 астмой, включая астму аллергического и эозинофильного фенотипа, а также сочетанную (когда присутствуют признаки того и другого фенотипа) и гормонозависимую. При этом отмечена хорошая переносимость препарата.

Ключевые слова: T2 астма, тяжелая астма, T2-ассоциированные заболевания, интерлейкины-4 и -13, биологическая терапия, дупилумаб

Для цитирования: Ненашева Н.М. T2 астма и T2-ассоциированные заболевания: единый подход к биологической терапии // *Российский Аллергологический Журнал*. 2020. Т. 17. № 3. С. 34–49.

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

T2 asthma and T2-associated diseases: a consolidated approach to biological therapy

© **N.M. Nenasheva**

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Moscow, Russian Federation

BACKGROUND: This article is dedicated to the main characteristics of severe bronchial asthma (SBA) and its heterogeneity. In particular, it describes T2 asthma and the role of the main cytokines involved in T2 inflammation. It focuses on the role of IL-4 and IL-13 in the pathogenesis of asthma and other T2-associated diseases, as key cytokines in the initiation and maintenance of T2 inflammation. The article presents the results of experimental studies proving that the activation of IL-4/IL-13 can cause significant hyperresponsiveness of the human airway smooth muscles and the combined blockade of the activity of these cytokines using a human monoclonal antibody against the common IL-4/13 receptor α -subunit-

Для корреспонденции

Ненашева Наталья Михайловна,
Российская Федерация, 125993, г. Москва,
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

For correspondence

Natalia M. Nenasheva,
2/1 bld. 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993,
Russian Federation.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Статья поступила 22.05.2020 г.
Received: 22.05.2020.Принята к печати 24.06.2020 г.
Accepted: 24.06.2020.Рекомендована к публикации
E.C. Феденко

dupilumab-determines the clinical efficacy not only in relation to exacerbations and control of asthma symptoms, but also an improvement of the lung function and a reduction in bronchial hyperresponsiveness. When type 2 helper cells (Th2) interact with antigen-presenting cells, IL-4 and IL-13 are simultaneously released, therefore, blocking IL-4R α is more effective than blocking each of the ligands separately, which explains the high efficacy of dupilumab not only in T2 asthma, but also other T2-associated diseases: atopic dermatitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. In addition to asthma and atopic dermatitis, a new indication for dupilumab, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, has recently been approved. **CONCLUSION:** According to the recommendations of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) for the biological therapy of SBA 2020, dupilumab is recommended as an add-on maintenance therapy in adults and children aged 12–17 years old with uncontrolled severe T2 asthma, including asthma with the allergic and eosinophilic phenotype, as well as mixed (when there are signs of both phenotypes) and steroid-dependent asthma. At the same time, dupilumab is well tolerated.

Keywords: T2 asthma, severe asthma, T2-associated diseases, interleukins 4 and 13, biological therapy, dupilumab

For citation: Nenasheva N.M. T2 asthma and T2-associated diseases: a consolidated approach to biological therapy. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):34–49. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1390>

Современная терапия биологическими препаратами или малыми молекулами, направленными на определенные медиаторы или воспалительные пути, является перспективным направлением лечения тяжелых аллергических заболеваний, включая бронхиальную астму, атопический дерматит, хронический полипозный риносинусит, хроническую крапивницу. Патогенез аллергических заболеваний представляет собой сложный и все еще до конца неизвестный механизм, включающий участие генетических факторов, клеток врожденного и адаптивного иммунитета, эпителиальных барьеров, цитокинов и хемокинов, нейромедиаторов и многих других клеточных и медиаторных элементов, формирующих разные фенотипы и эндотипы болезни. Эти фенотипы и эндотипы постоянно модулируются и могут изменяться под влиянием внешних и внутренних факторов, таких как эпигенетические факторы, экспосом, микробиом [1]. В этой связи возникают вопросы о возможности справиться с избыточностью того или иного воспалительного пути с помощью блокады одного цитокина или одного рецептора, а также выбора этого ключевого рецептора/цитокина. По-прежнему актуальна проблема выбора пациентов с тяжелой астмой, которые наиболее оптимально ответят на тот или иной биологический препарат, а также выбор биомаркеров и дополнительных критериев прогностической эффективности. Оценка эффективности терапии биологическими препаратами в отношении различных исходов астмы может служить ориентиром выбора той или иной биологической молекулы. Некоторые из этих вопросов обсуждаются в данной статье.

T2-ассоциированные заболевания

T2 астма, T2-воспаление, T2-ассоциированные болезни – термины, недавно вошедшие в обиход врачей-специалистов: аллергологов-иммунологов, пульмонологов, дерматовенерологов и оторинола-

рингологов, происхождение которых обусловлено недавними достижениями нашего понимания механизмов астмы и некоторых связанных с ней заболеваний (аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит, атопический дерматит), как сложных гетерогенных заболеваний с различными, но взаимосвязанными иммуновоспалительными путями, постоянно модифицируемыми под влиянием множества внешних и внутренних факторов [2–6]. Тяжелая астма составляет небольшую пропорцию (3–10%) всех случаев бронхиальной астмы (БА) и, как и вся БА, является гетерогенной. Характеристики разных фенотипов тяжелой БА включают клинические симптомы, функциональные показатели, морфологические и воспалительные показатели, характеристики, связанные с микробиомом, но они не всегда отражают лежащий в основе патогенетический механизм, который лучше всего характеризуют эндотипы. Согласно определению Anderson [2], эндотип заболевания – это субтип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным или патофизиологическим механизмом. Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как эндотип – это молекулярная основа фенотипов. Для изучения молекулярных эндотипов БА исследовали экспрессию генов основных суррогатных маркеров интерлейкина (ИЛ)-13/ИЛ-4 цитокинов Th2-воспаления (CLCA1, периостин и серпин В2) эпителиальными клетками слизистой бронхов, которые получали с помощью бронхоскопии и биопсии слизистой бронхов «наивных», то есть не получающих противовоспалительной антиастматической терапии, больных легкой и среднетяжелой БА и здоровых людей (контрольная группа) [7, 8]. Как показало данное исследование, около половины больных БА имели высокий уровень экспрессии этих генов, тогда как остальные – тот же, что и здоровые субъекты. Дальнейшее исследование генов ИЛ-13 и ИЛ-5

с использованием количественной полимеразной цепной реакции подтвердило гипотезу, что популяция больных БА гетерогенна: часть имеет высокую степень Th2-воспаления в слизистой, тогда как другие – низкую выраженность Th2-воспаления. Помимо Th2-лимфоцитов в формировании эозинофильного воспаления при БА принимают участие недавно открытые клетки врожденного иммунитета – ILC2 (врожденные лимфоидные клетки 2-го типа), которые, как и Th2-лимфоциты, в избыточном количестве генерируют цитокины T2-профиля: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Таким образом, название этого типа воспаления и эндотипа БА было изменено с Th2, что подразумевало продукцию этих цитокинов исключительно Th2-лимфоцитами, на воспаление 2-го типа (T2-воспаление), которое соответственно лежит в основе T2 астмы [9].

Основные иммуновоспалительные механизмы тяжелой БА (ТБА) включают эндотипы с высоким T2-воспалением (T2 астма), низким T2-воспалением (неT2 астма) и смешанные, которые могут иметь общие генетические, эпигенетические, метаболические, нейрогенные и ремоделирующие характеристики [3, 10–12].

По результатам исследований, большая часть больных ТБА (55–77%) относится к T2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей [13–15]. T2 астма ассоциируется с эозинофильным и/или аллергическим фенотипом, характер воспаления при которой обусловлен повышенной экспрессией цитокинов 2-го типа (T2-цитокинов). К T2-цитокинам относятся ИЛ-4, -5 и -13. Это ключевые цитокины, играющие главную роль в патогенезе воспаления 2-го типа, лежащего в основе развития T2-ассоциированных заболеваний: БА, аллергического ринита (АР),

атопического дерматита (АтД), хронического полипозного риносинусита (ХПРС), аспириин-индуцированного респираторного заболевания (АИРС), эозинофильного эзофагита, эозинофильной ХОБЛ [16–22]. При определении T2-эндотипа астмы следует обращать внимание на эозинофилию крови, тканевую эозинофилию, повышение уровня иммуноглобулина (Ig) E в сыворотке крови, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе, наличие сопутствующих заболеваний со стороны носа и околоносовых пазух, АтД.

Ключевая и центральная роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в патогенезе T2-ассоциированных заболеваний

Учитывая важную роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в регуляции T2-воспаления, за последние 20 лет исследовались различные таргетные молекулы, влияющие на этот путь, но ни одна из них не продемонстрировала значимой клинической эффективности. Однако результаты клинических исследований дупилумаба, человеческого рекомбинантного моноклонального антитела иммуноглобулина G4 (IgG4) к альфа-субъединице рецептора ИЛ-4 (ИЛ-4Rα), которая является общей для рецепторов ИЛ-4 и ИЛ-13, возродили уверенность, что ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в регуляции T2-воспаления (рис. 1). Интерлейкин-13 – ключевой цитокин, играющий важную роль в индукции воспаления и ремоделирования за счет стимуляции гиперсекреции слизи бокаловидными клетками, фиброза, изменений гладких мышц и развития гиперреактивности [23, 24]. Активация ИЛ-4 и, в меньшей степени, ИЛ-13 переключает продукцию иммуноглобулинов В-клетками в сторону увеличения продукции IgE и IgG4 у человека и IgG1 у мыши [25–27]. Оба цитокина (ИЛ-4 и

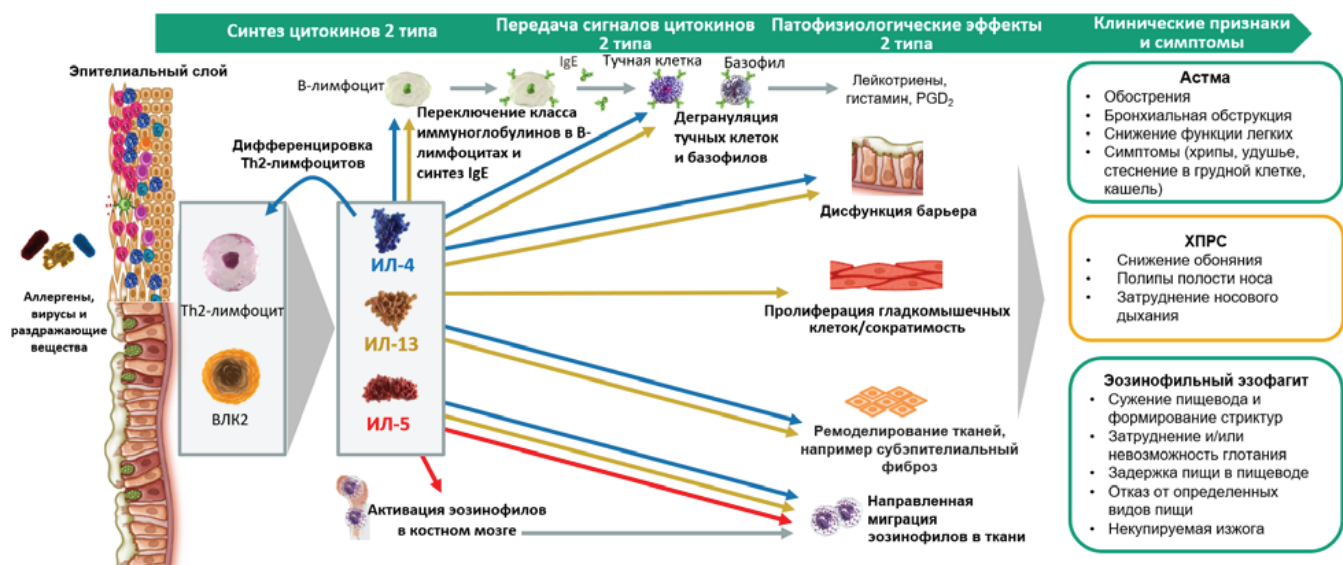


Рис. 1. ИЛ-4 и ИЛ-13 являются основными и центральными цитокинами 2-го типа, которые определяют патофизиологические механизмы развития T2-воспаления (адаптировано из [16])

ИЛ-13) способствуют миграции эозинофилов из кровотока в очаги воспаления за счет продукции различных факторов, включая ИЛ-5 и эотаксин, из Т-хелперов 2-го типа (Th2) и клеток эпителия [28]. Вследствие дублирующих функций ИЛ-4 и ИЛ-13 вклад каждого из этих цитокинов в реализацию Т2-иммунного ответа и Т2-воспаления изучен все еще недостаточно.

В этой связи в недавнем экспериментальном исследовании определяли роль и особенности взаимодействия ИЛ-4 и ИЛ-13 при развитии Т2-воспаления на мышинной модели с уточнением механизма действия дупилумаба [29]. Мышам интраназально вводили по 10 мкг ИЛ-4 или ИЛ-13 в течение 12 дней или по 50 мкг аллергена клещей домашней пыли (АКДП) 3 раза в неделю на протяжении 4 нед. Мыши, подвергавшиеся экспозиции к АКДП, были разделены на группы, которые либо не получали антитела (АТ), либо получали 2 раза в неделю 10 или 25 мг/кг АТ к ИЛ-4R α (дупилумаб), или АТ к ИЛ-4, или мышинные ИЛ-13R α 2-Fc, или соответствующие по изотипу контрольные АТ (человеческие IgG4 или мышинные IgG2 α). Антитела вводились за 3 дня до начала введения АКДП или в день введения АКДП в эксперименте FlexiVent (оборудование для оценки функции дыхания). Как показали результаты, оба цитокина, ИЛ-4 и ИЛ-13, способны индуцировать легочное воспаление. Интраназальное введение ИЛ-4 и ИЛ-13 приводит к развитию астмоподобного фенотипа у мышей. Инфильтрация легких иммунными клетками (CD45⁺), особенно CD4⁺ Т-клетками, возрастала при интраназальном введении ИЛ-4 и ИЛ-13, в то время как количество иммунных клеток, циркулирующих в кровотоке, не увеличивалось. Введение ИЛ-13 и, в меньшей степени, ИЛ-4 приводило к значимому снижению количества альвеолярных макрофагов в ткани легких, отражая нарушение эпителиального барьера. ИЛ-4 и ИЛ-13 также способствовали притоку в легочную ткань эозинофилов и нейтрофилов. Экспозиция с ИЛ-4 и ИЛ-13 приводила к увеличению продукции цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-33, а также Т2-цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Экспрессия хемокинов, участвующих в мобилизации клеток воспаления, также увеличивалась под воздействием ИЛ-4 и ИЛ-13. ИЛ-13 и, в меньшей степени, ИЛ-4 способствовали развитию гиперплазии бокаловидных клеток [29]. Путем сравнения действия блокаторов каждого из цитокинов и двойного ингибирования было продемонстрировано, что блокада ИЛ-4 предотвращает активацию В-клеток, продукцию IgE, дифференцировку клеток врожденного иммунитета с экспрессией Fc ϵ RI, инфильтрацию тканей Т-клетками, в то время как блокада ИЛ-13 предотвращает гиперплазию бокаловидных клеток. Показано, что именно блокада ИЛ-4R α дупилумабом, но не ИЛ-4 и ИЛ-13 по отдельности необходима для предотвращения Th2-активации ан-

тиген-презентирующих клеток (АПК) *in vitro* и предотвращения легочной эозинофилии и продукции воспалительных цитокинов и хемокинов в легких *in vivo*. Кроме этого, двойная блокада ИЛ-4/ИЛ-13 уменьшает АКДП-индуцированную активацию В-клеток как в легких, так и в системном кровотоке, но приводит к уменьшению только тканевой эозинофилии, не влияя на эозинофилы, циркулирующие в крови. В ходе эксперимента у некоторых мышей наблюдалась тенденция к увеличению числа эозинофилов в легочной циркуляции, что согласуется с временным изменением числа эозинофилов в крови, наблюдаемым у некоторых пациентов [30, 31]. Важно отметить, что блокада ИЛ-4R α дупилумабом приводит к значимому уменьшению числа обострений БА и улучшению функции легких. Это означает, что эозинофилия крови не всегда коррелирует с эозинофилией тканей, и именно эозинофильная инфильтрация тканей определяет течение заболевания. Двойная блокада ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом предотвращает АКДП-индуцированное нарушение функции легких у мышей (рис. 2) [29].

Таким образом, в проведенных экспериментах было установлено, что дупилумаб с высокой аффинностью связывается с субъединицей ИЛ-4R α , препятствуя связыванию ИЛ-4 и ИЛ-13 с этим рецептором, что нарушает работу сигнальных путей указанных цитокинов, чем и объясняется клиническая эффективность препарата для лечения заболеваний, в основе которых лежит Т2-воспаление [17, 18, 20, 22, 30, 31]. Так как при взаимодействии Th2 и АПК высвобождаются одновременно ИЛ-4 и ИЛ-13, блокирование ИЛ-4R α более эффективно, чем блокада каждого из этих лигандов по отдельности [29].

Роль ИЛ-4 и ИЛ-13 в формировании бронхиальной гиперреактивности

Бронхиальная гиперреактивность (БГР) — основная черта воспаления и клиническое проявление БА, именно на снижение воспаления и уменьшение БГР направлены все терапевтические стратегии при БА. Результаты клинических исследований и реальная практика демонстрируют, что биологические препараты, направленные на Т2-цитокины (ИЛ-5 или альфа-субъединицу рецептора ИЛ-4/13 (ИЛ-4R α)), способствуют сокращению частоты обострений БА у больных с воспалением 2-го типа. Однако было неизвестно, влияют ли эти препараты на БГР. Недавно опубликованная статья проливает свет на этот вопрос [32]. Авторы исследования выполнили экспериментальную работу на изолированных дыхательных путях человека и опирались на гипотезу о том, что воспалительные медиаторы могут непосредственно влиять на реактивность гладкой мускулатуры дыхательных путей. С этой формой гиперреактивности в наибольшей степени

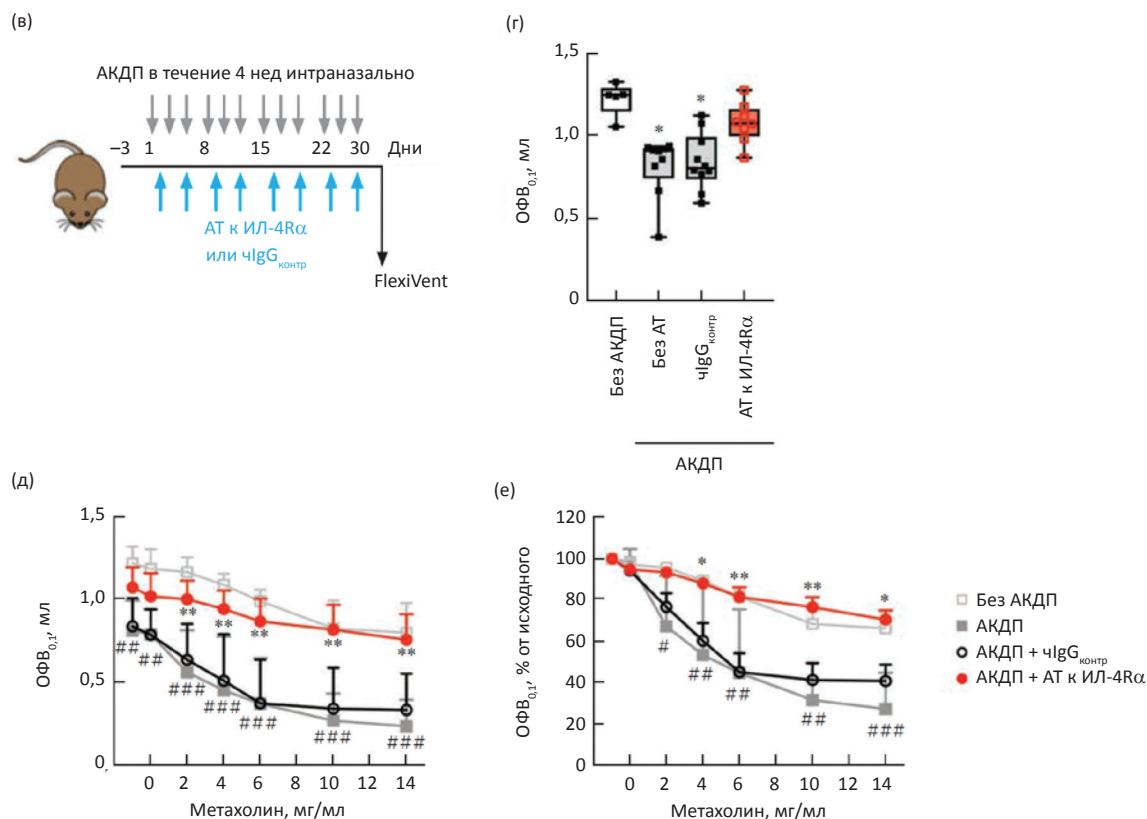


Рис. 2. Двойная блокада ИЛ-4/ИЛ-13 предотвращает АҚДП-индуцированное нарушение функции легких (v – генетически модифицированные мыши подвергались воздействию АҚДП или физиологического раствора в течение 4 нед. Две группы мышей, контактировавших с АҚДП, в дальнейшем получили инъекции чIgG_{контр} или АТ к ИЛ-4Rα; г–е – через 72–100 ч после последней экспозиции к АҚДП легочная функция и гиперреактивность дыхательных путей мышей оценивались при помощи методики форсированных осцилляций и форсированного выдоха с отрицательным давлением с использованием платформы FlexiVent. После регистрации исходных показателей (г) мыши через небулайзер получили возрастающие дозы метахолина, в течение 10 с каждую (0; 2; 4; 6; 10 и 14 мг/мл), после чего функциональные показатели вновь были измерены (д, е). Для каждой дозы метахолина ОФВ_{0,1} представлен в абсолютных значениях (д) и по отношению к исходному (е) (n≥5 мышей в группе); г – * p<0,01 по сравнению с мышами, не имевшими контакта с АҚДП; д, е – # p<0,1; ## p<0,01; ### p<0,001 для мышей, не контактировавших с АҚДП, по сравнению с мышами, контактировавшими с АҚДП; * p<0,01; ** p<0,001 для АТ к ИЛ-4Rα по сравнению с группами, леченными IgG_{контр} (другие значимые сравнения не представлены) (адаптировано из [29])

связан ИЛ-13, поскольку в исследованиях на мышах и кроликах было установлено, что ИЛ-13 усиливает бронхоконстрикцию у кроликов. Аналогичные эффекты выявлены для ИЛ-5, ИЛ-17А и ИЛ-4 в других моделях на животных.

Целью исследования было изучение влияния ИЛ-13, предположительно способного вызывать БГР, на функцию гладких мышц малых дыхательных путей человека и сравнение этих эффектов с влиянием ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-17А в одних и тех же условиях. Для исследования сократительного ответа изолированных бронхов человека использовали метод культивирования органов (использовали легочную ткань, полученную при лобэктомии у 33 больных с различными новообразованиями легких (9 мужчин, 24 женщины; средний возраст 69 лет (44–82 года)), в котором изолированные дыхательные пути человека подвергались контролируемому воздействию воспалительных медиаторов [32]. В результате показано,

что добавление ИЛ-13 к культуре вызывало 2,4-кратное повышение бронхоконстрикторной мощности гистамина в сравнении с бронхами, обработанными контрольным раствором (pEC50 6,8±0,1 против 6,4±0,1; p<0,01). Интерлейкин-4, как и ИЛ-13, в 5,1 раза повышал способность гистамина вызывать сокращение мышц бронхов (pEC50 6,8±0,1 против 6,1±0,1; p<0,05) и мобилизацию внутриклеточного кальция. Напротив, культивирование с ИЛ-5 или ИЛ-17А не влияло на эти эффекты гистамина (pEC50 6,3±0,2 и 6,4±0,2) в сравнении с контрольным раствором (pEC50 6,2±0,1) и на гистамин-индуцированную мобилизацию внутриклеточного кальция [32]. Методом секвенирования РНК и анализом экспрессии с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени показано, что как ИЛ-4, так и ИЛ-13 индуцируют повышение экспрессии рецепторов к гистамину и лейкотриену D4 (ЛТD4). В следующей серии экспериментов изучалось влия-

ние дексаметазона и дупилумаба на эффекты ИЛ-13 в бронхах и гладкомышечных клетках дыхательных путей человека. Дексаметазон и селективный ингибитор STAT6 AS1517499 не влияли на эффекты, индуцированные ИЛ-13. Напротив, предварительная обработка ингибитором ИЛ-4Rα дупилумабом существенно подавляла реакцию на ИЛ-4 и ИЛ-13 (рис. 3), что еще раз подтверждает тот факт, что наблюдаемые эффекты обусловлены активацией общих рецепторов для этих цитокинов [32]. Вероятно, эффекты глюкокортикостероидов (ГКС) могут быть связаны с их способностью подавлять продукцию провоспалительных медиаторов, тогда как эффекты цитокинов не поддаются влиянию ГКС.

Одновременное подавление дупилумабом эффектов ИЛ-13 и ИЛ-4 в клинических исследованиях приводило к существенному сокращению частоты обострений тяжелой БА, улучшению легочной функции, контролю БА и снижению потребности в пероральных ГКС у больных неконтролируемой БА и стероидозависимой БА [30, 31]. Дупилумаб

оказывает эффект независимо от присутствия ГКС, что было подтверждено в обсуждаемом исследовании, когда дексаметазон не влиял на БГР, индуцированную ИЛ-13 [32]. Изучение влияния ИЛ-5 и ИЛ-17A не продемонстрировало ни усиления сократительного ответа малых дыхательных путей, ни мобилизации внутриклеточного кальция, ни экспрессии рецепторов [32]. Отличие этих результатов от полученных ранее авторами настоящего исследования объясняют тем, что в своем исследовании использовали малые бронхи 8–13-й генерации, а в предыдущих исследованиях – бронхи 1–5-й генерации. Учитывая эффективность антител к ИЛ-5 в терапии БА, полученные данные подтверждают, что их влияние на обострения и другие исходы БА является результатом воздействия на эозинофилы, а не прямого воздействия на гладкие мышцы бронхов. Этим же можно объяснить небольшое влияние антител к ИЛ-5 на легочную функцию [32].

Таким образом, данное исследование показало, что активация ИЛ-4/ИЛ-13 может вызывать выра-

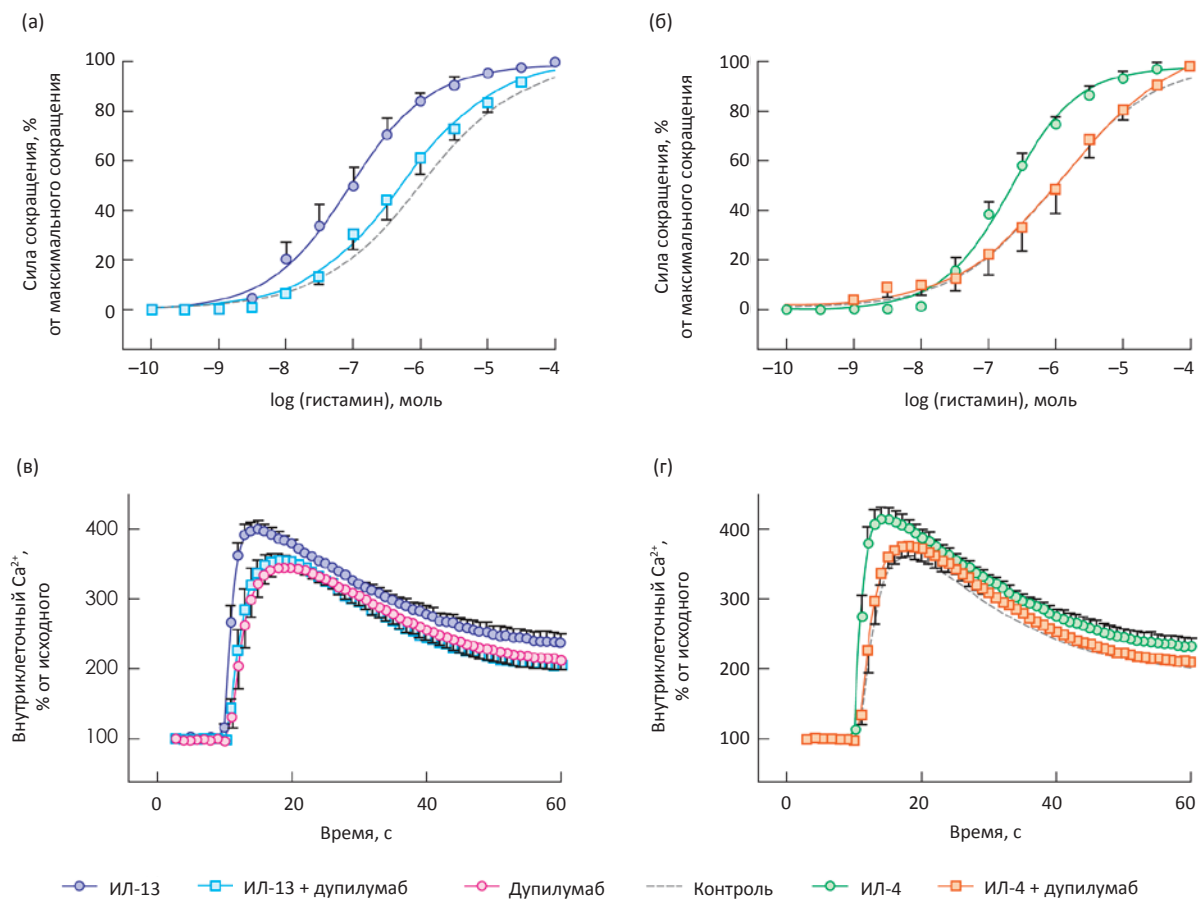


Рис. 3. Влияние дупилумаба на БГР, стимулированную ИЛ-13 и ИЛ-4. Кумулятивные кривые «концентрация-ответ» получены для гистамина в бронхиальных кольцах человека, обработанных в течение 2 дней ИЛ-13 (а) и ИЛ-4 (б) в присутствии или в отсутствие дупилумаба (1 мкмоль). Статистическое сравнение рЕС50 цитокина в обработанных дупилумабом бронхиальных кольцах человека и в бронхиальных сегментах, обработанных ИЛ-13 и ИЛ-4, проводили с помощью парного t-теста; а – $p < 0,01$; б – $p < 0,05$. Максимальная индукция внутриклеточного кальция гистамином в гладких мышцах дыхательных путей человека, обработанных в течение 24 ч ИЛ-13 (в) или ИЛ-4 (г) в присутствии или в отсутствие дупилумаба. Данные представлены как средняя \pm стандартная ошибка средней [32]

женную гиперреактивность гладких мышц дыхательных путей человека, что в свою очередь означает, что эти два цитокина вносят непосредственный вклад в развитие БГР, и сочетанная блокада активности этих цитокинов дупилумабом обуславливает клиническую эффективность не только в отношении обострений БА, но и улучшения функции легких и уменьшения БГР.

Механизм действия дупилумаба

Препарат дупилумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело (МАТ), нацеленное на α -субъединицу рецептора ИЛ-4, блокирующее тем самым пути ИЛ-4 и ИЛ-13, ключевых цитокинов Т2-воспаления. Механизм действия дупилумаба, уже неоднократно упоминаемый выше, заключается в связывании препарата с ИЛ-4R α -субъединицей, общей для рецепторных комплексов ИЛ-4 и ИЛ-13, таким образом, он блокирует сигнальные пути как ИЛ-4, так и ИЛ-13, тормозя активацию JAK/STAT и тем самым приводя к уменьшению каскада воспаления, опосредованного Т2-клетками (рис. 4). Блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом у пациентов снижает концентрации многих медиаторов воспаления 2-го типа, включая иммуноглобулин Е, периостин и множественные провоспалительные цитокины и хемокины (например, эотаксин, тимусаактивирующий регуляторный хемокин (ТАРС)), а также снижает уровень фракции оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) – маркер воспаления в легких. Выше уже обсуждалось, что блокирование пути передачи сигналов ИЛ-4/ИЛ-13 дупилумабом в гуманизированных моделях животных предотвращает последующие действия этих цитокинов и хемокинов, в том числе гипер-

плазию бокаловидных клеток, гиперреактивность гладкомышечных клеток дыхательных путей, эозинофильное воспаление в легких, другие воспалительные процессы в легких, а также предотвращает нарушение функции легких; при этом снижение выраженности эозинофильного воспаления в легких происходит независимо от нормального или повышенного уровня эозинофилов в крови [29, 32].

Эффективность и безопасность дупилумаба у пациентов с бронхиальной астмой

Для оценки эффективности и безопасности дупилумаба у пациентов с БА проведено три рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых многоцентровых исследования в параллельных группах (DRI12544, QUEST и VENTURE) продолжительностью от 24 до 52 нед с участием 2888 пациентов (в возрасте 12 лет и старше). Во все три исследования пациенты были включены независимо от минимального исходного уровня эозинофилов или другого биомаркера воспаления 2-го типа (например, уровня FeNO или иммуноглобулина Е).

Базовое исследование эффективности дупилумаба 3-й фазы QUEST [30] было 52-недельным рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, включившим пациентов в возрасте ≥ 12 лет со среднетяжелой и тяжелой БА, не контролируемой ингаляционными ГКС (ИГКС) в средней или высокой дозе (флутиказона пропионатом ≥ 500 мкг/сут или его эквивалентом) в сочетании с одним или двумя дополнительными препаратами поддерживающей терапии – длительно действующими агонистами β_2 -адренорецепторов (ДДБА) или антагонистом рецепторов лейкотриена. Кроме того, все пациенты имели одно или больше обострений БА, потребовавших применения

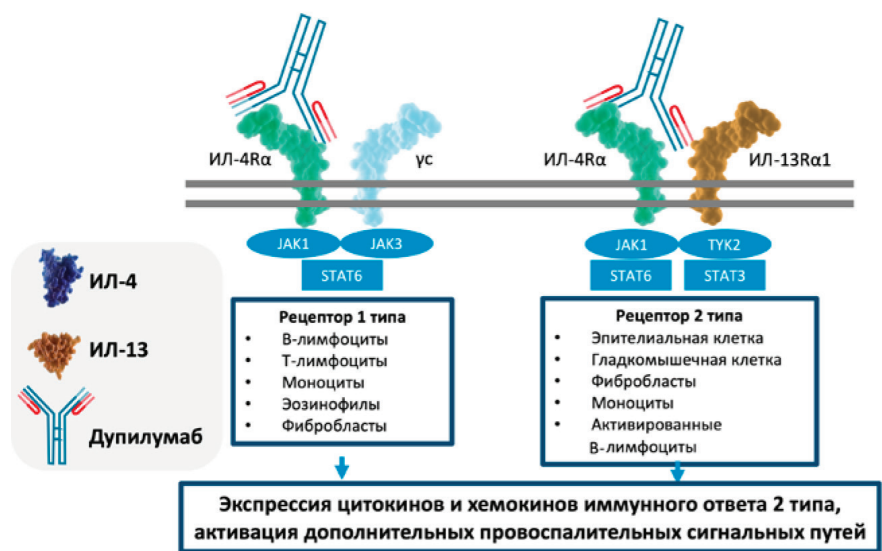
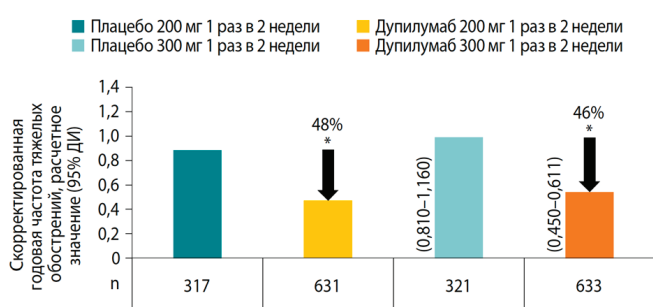


Рис. 4. Основной механизм действия дупилумаба. JAK1,2,3 – янус-киназы; TYK2 – тирозинкиназа; STAT – транскрипционные факторы) (адаптировано из [33])

системных ГКС или госпитализации/вызова скорой помощи в предыдущем году. Дупилумаб назначался в качестве дополнительной терапии в дозе 200 или 300 мг п/к 1 раз в две недели. Комбинированными первичными конечными точками исследования QUEST были годовая частота тяжелых обострений и абсолютное изменение ОФВ₁ через 12 нед по сравнению с исходным значением. Вторичными конечными точками исследования были эти же параметры у пациентов с числом эозинофилов ≥ 150 и ≥ 300 кл./мкл. В результате терапии дупилумабом достигнуто выраженное снижение частоты тяжелых обострений БА по сравнению с плацебо: на 48% у пациентов, получавших дозу 200 мг, и на 46% у получавших 300 мг (рис. 5). Анализ в зависимости



* $p < 0,001$.

Рис. 5. Дупилумаб статистически значимо снижал частоту тяжелых обострений у пациентов с неконтролируемой персистирующей бронхиальной астмой (адаптировано из [30])

от выраженности эозинофилии крови пациентов показал, что более выраженное снижение годовой частоты тяжелых обострений наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл./мкл (66–67% снижение по сравнению с соответствующим плацебо) [30]. Дупилумаб вызывал быстрое улучшение функции легких, оцениваемой по предбронходилатационному ОФВ₁, различие между дупилумабом и соответствующим плацебо при первой оценке уже на 2-й неделе было статистически значимым ($p < 0,001$) для обеих доз препарата. Улучшение функции легких было стойким, статистически значимые различия между дупилумабом и плацебо определялись при всех оценках эффективности на протяжении 52-недельного периода лечения. Наиболее выраженное улучшение ОФВ₁ наблюдалось в подгруппе пациентов с исходным числом эозинофилов ≥ 300 кл./мкл (изменение по сравнению с плацебо составило 0,21 и 0,24 л для дупилумаба 200 мг 1 раз в 2 нед и 300 мг 1 раз в 2 нед соответственно; изменение по сравнению с исходным уровнем составило 0,43 и 0,47 л соответственно) [30]. У пациентов, получавших дупилумаб, отмечено улучшение контроля БА по ACQ-5.

Дупилумаб продемонстрировал хорошую переносимость, частота нежелательных явлений была

сходной в группах плацебо и дупилумаба. Реакции в месте инъекции (преимущественно гиперемия, иногда с зудом) возникали чаще в группах дупилумаба, чем в группах плацебо [15 и 5% (200 мг 1 раз в 2 нед); 18 и 10% (300 мг 1 раз в 2 нед)], что согласовывалось с данными клинических исследований 2-й фазы дупилумаба при БА. Исходя из собственного опыта, эти реакции возникают у пациентов чаще в начале терапии, являются умеренно выраженными и, как правило, проходят самостоятельно через короткий интервал времени. С продолжением терапии частота этих реакций снижается.

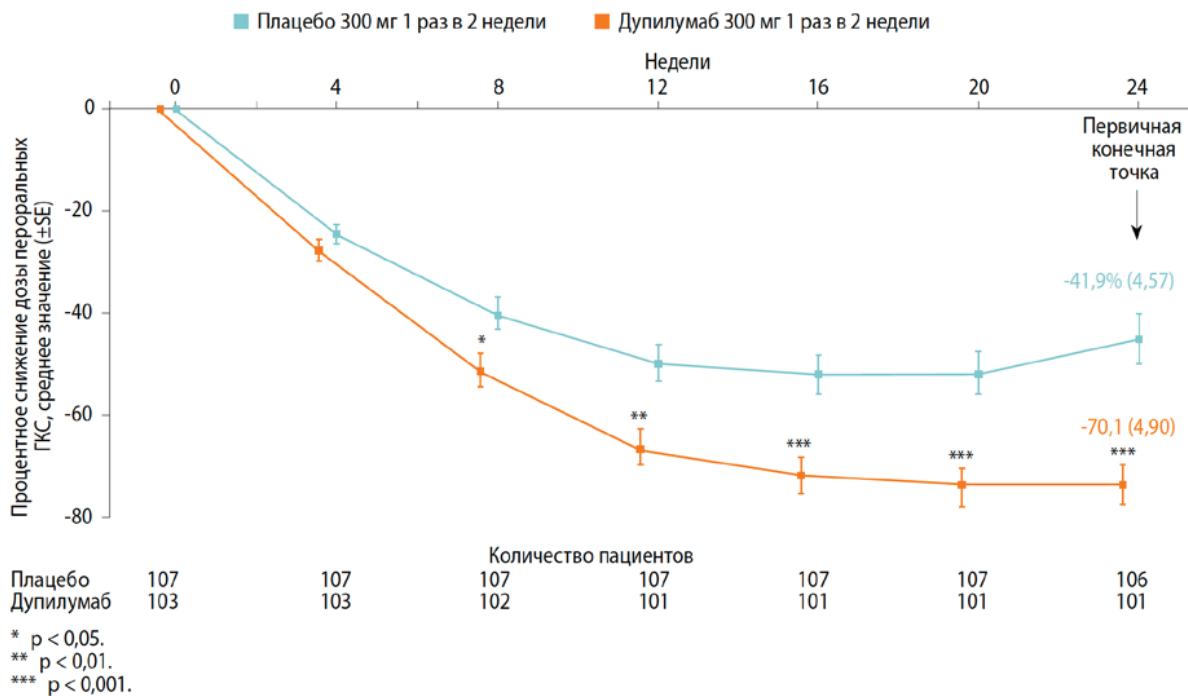
В исследовании VENTURE [31] оценивалось влияние дупилумаба на снижение применения поддерживающих пероральных ГКС. Исходная средняя доза пероральных кортикостероидов составляла 11,75 мг в группе плацебо и 10,75 мг в группе пациентов, получавших дупилумаб. По сравнению с плацебо у пациентов, получавших дупилумаб, отмечалось большее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой. Среднее общее снижение ежедневной дозы пероральных глюкокортикостероидов при сохранении контроля над астмой составляло 70,1% по сравнению с исходным уровнем у пациентов, получавших дупилумаб, и 41,9% в группе плацебо (рис. 6) [31]. Важно, что через 24 нед в группе дупилумаба тяжелые обострения астмы регистрировались на 59% реже, чем в группе плацебо, и отмечалось статистически значимое улучшение функции легких при одновременном снижении дозы или полной отмене пероральных ГКС.

Таким образом, в исследованиях 3-й фазы Liberty Asthma QUEST и VENTURE дупилумаб значимо снижал годовую частоту тяжелых обострений БА, значимо улучшал функцию легких, приводил к улучшению качества жизни и контроля астмы, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносился у взрослых и подростков с неконтролируемой персистирующей и гормонозависимой БА.

Анализ результатов клинических исследований показал, что наиболее выраженное улучшение функции легких и снижение частоты обострений в результате лечения дупилумабом наблюдается у пациентов с высоким профилем двух биомаркеров 2-го типа (исходный уровень эозинофилов в крови ≥ 150 /мкл и исходный уровень FeNO ≥ 25 ppb), а при стероидозависимой БА уровень эозинофилов в крови не влиял на эффективность дупилумаба.

Результаты применения дупилумаба в реальной клинической практике

Очень важен опыт применения препарата в условиях реальной клинической практики, позволяю-



Примечание. ГКС — глюкокортикостероиды.

Рис. 6. Исследование стероидсберегающего эффекта (VENTURE): статистически значимое снижение потребности в пероральных ГКС по сравнению с плацебо к 24-й неделе в общей популяции на фоне применения дупилумаба (адаптировано из [31])

ший решить критически важный вопрос, действует ли лекарственное средство в условиях большей неоднородности характеристик пациентов, в различных медицинских учреждениях и условиях. Результаты исследований в рутинной практике дополняют и расширяют результаты РКИ. Такое исследование с препаратом дупилумаб было проведено во Франции в рамках программы раннего доступа препарата и разрешения на временное применение препарата (ATU), которое предоставили пациентам с тяжелой БА [34]. Разрешение было выдано 86 пациентам с тяжелой БА. При отборе пациентов T2-биомаркеры не учитывались. В программу не включались пациенты с уровнем эозинофилов крови ≥ 1500 кл./мкл в предыдущие 12 мес. До включения в исследование у пациентов сохранялись признаки тяжелой неконтролируемой БА, несмотря на ранее проведенную терапию. Все больные получали ИГКС 1200 мкг/сут. 73,4% пациентов продолжали получать системные ГКС ежедневно. Доза преднизолона составила в среднем 20 мг/сут. 11,7% пациентов получали различные иммуносупрессивные препараты, 95% — ДДБА, 17,7% — азитромицин. Большинство пациентов до включения в исследование получали лечение моноклональными антителами: омализумаб (83,9%) и меполизумаб (16,7%). Четырем пациентам была проведена бронхиальная термопластика. Дупилумаб вводили подкожно: 600 мг в первый день, затем по 300 мг каждые 2 нед в течение 12 мес. В среднем

у пациентов за предыдущий год было зафиксировано четыре обострения БА, за последние 12 мес 28 (43,7%) больных были госпитализированы. Средний уровень контроля БА по АСТ (Asthma Control Test) составил 14 и указывал на неконтролируемую БА. Согласно функциональным тестам, у пациентов имелись признаки нарушения функции внешнего дыхания по обструктивному типу, сниженные значения $ОФВ_1$. Уровень общего IgE превышал норму. В половине случаев уровень эозинофилов составил 150 кл./мкл и выше.

В результате терапии дупилумаб значительно улучшил оценку по АСТ к третьему месяцу лечения. К шести месяцам терапии улучшение сохранялось. Через 12 мес оценка по АСТ составила 22 балла (разница от исходной величины 8,5 балла). При этом у 25% пациентов к третьему месяцу терапии уровень контроля превысил 20 баллов. К 12-му месяцу терапии процент таких пациентов достиг 51. Частота обострений БА — важная характеристика эффективности терапии. Дупилумаб значительно снижал частоту обострений и улучшал функцию легких после 12 мес лечения. Исходно у пациентов было зафиксировано четыре обострения в год, после 12 мес терапии дупилумабом — одно (рис. 7). Кроме этого, у пациентов значительно улучшилась функция легких (см. рис. 7) [34].

Применение дупилумаба позволило уменьшить дозу пероральных ГКС. В среднем к 12-му месяцу

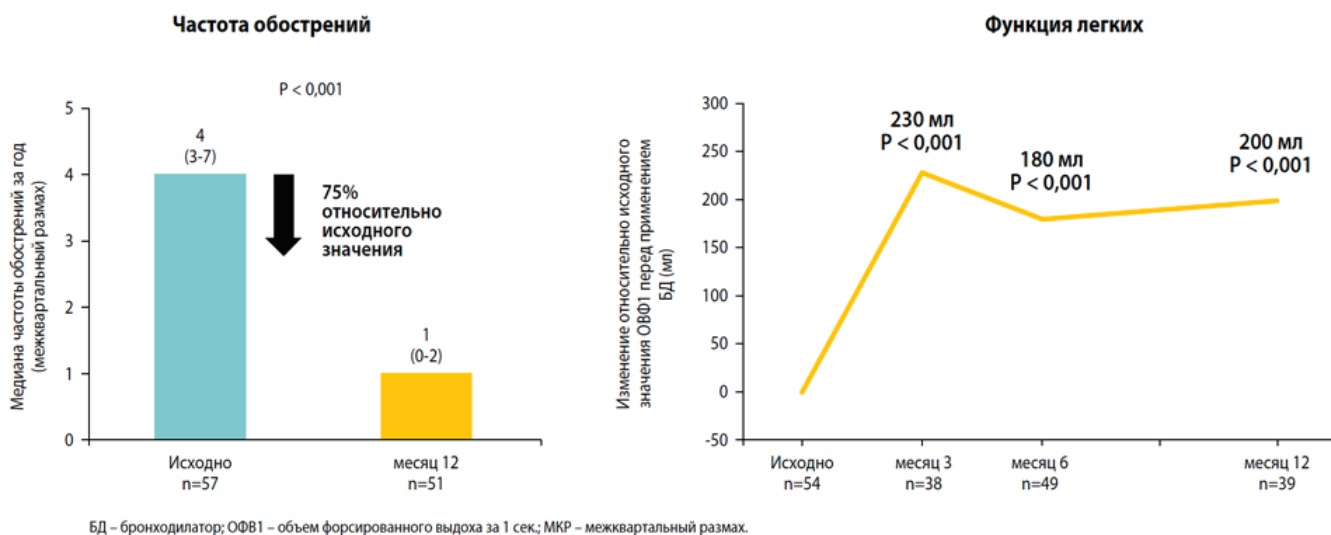


Рис. 7. Снижение частоты обострений и улучшение функции легких (адаптировано из [34])

терапии доза была снижена с 20 до 6 мг/сут без ухудшения состояния пациентов. Примерно 50% больных прекратили прием пероральных ГКС к 12-му месяцу терапии дупилумабом. По мнению врача (GETE), отличный или хороший эффект лечения через 3 мес от его начала наблюдался у 60% пациентов, через 12 мес – у 78% [34]. В ходе наблюдения исследователи обратили внимание на один важный момент: в данной когорте пациентов нередко встречается эозинофилия. У 25% пациентов зарегистрировано увеличение количества эозинофилов крови – 1500 кл./мкл и выше. Однако гиперэозинофилия не сопровождалась ухудшением клинической симптоматики и не приводила к отмене терапии. Более того, у пациентов с уровнем эозинофилов >1500 кл./мкл и пациентов, у которых уровень эозинофилов был меньше указанного, наблюдался сходный эффект от терапии. Проанализировав полученные данные, исследователи пришли к выводу, что клинические эффекты (по ОФВ₁, оценке АСТ, использованию и дозе пероральных ГКС, проценту GETE 1–2 балла) через 12 мес не менялись в зависимости от исходного количества эозинофилов крови. Предыдущее лечение препаратами моноклональных антител к IgE или ИЛ-5 также не влияло на исходы лечения дупилумабом [34].

Таким образом, результаты исследования дупилумаба в условиях реальной клинической практики подтвердили его эффективность и безопасность у пациентов с тяжелой неконтролируемой БА. Дупилумаб значительно улучшает контроль БА и функцию легких, уменьшает частоту обострений и потребность в пероральных ГКС. Эти данные полностью согласуются с данными по эффективности и безопасности, полученными в клинических рандомизированных широкомасштабных исследованиях.

Место дупилумаба в обновленных рекомендациях ЕААСИ 2020 по биологической терапии тяжелой астмы

Рекомендации экспертов Европейской Академии Аллергологии и Клинической Иммунологии (ЕААСИ) по биологической терапии тяжелой астмы 2020 опубликованы только недавно [12]. В рекомендациях эксперты, следуя подходу GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), то есть методу оценки достоверности и качества доказательств и силы рекомендаций, определили рекомендации для каждого биологического препарата и каждого исхода. Кроме этого, предложен алгоритм выбора биологической терапии и ведения пациентов после назначения препарата. Ответ на биологическую терапию оценивается через 4 мес, и, если это необходимо, применение препарата продолжается с переоценкой каждые 3–6 мес. Если через 4–6 мес врач и пациент отмечают положительный клинический эффект по предварительно определенным исходам (обострения, функция легких, снижение дозы оральных или ингаляционных ГКС, контроль БА и/или коморбидных заболеваний), то следует продолжать терапию и контролировать параметры безопасности [12]. Эксперты подчеркивают, что основные критерии для оценки эффективности биологической терапии это: тяжелые обострения астмы, контроль астмы, качество жизни, безопасность (неблагоприятные события). Важные критерии для оценки эффективности биологической терапии: ОФВ₁, снижение дозы оральных или ингаляционных ГКС. А FeNO, уровень эозинофилов в мокроте и эозинофилы в крови были оценены как критерии, имеющие низкое значение. В табл. 1–3 представлены рекомендации по применению дупилумаба у пациентов с БА в зависимости от различных исходов и силы

Таблица 1. Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой эозинофильной астмой (адаптировано из [12])

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой эозинофильной астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижения количества тяжелых обострений астмы	Сильная рекомендация
	Улучшения качества жизни	Условная рекомендация
	Улучшения контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшения функции легких**	Сильная рекомендация
	Уменьшения использования препаратов скорой помощи***	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечание. * Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА), характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (>150 кл./мкл) и/или повышением FeNO >20 ppb; ** популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови >300 кл./мкл или с уровнем FeNO >50 ppb; *** хотя размер эффекта невелик, он может быть оправдан для пациентов с повышенным риском осложнений из-за использования лекарственных средств. FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЕМА – Европейское медицинское агентство.

Таблица 2. Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой аллергической астмой (адаптировано из [12])

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой аллергической астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижения количества тяжелых обострений астмы	Условная рекомендация
	Улучшения контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшения функции легких**	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечание. * Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА), характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (>150 кл./мкл) и/или повышением FeNO >20 ppb; ** популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови >300 кл./мкл или с уровнем FeNO >50 ppb. FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЕМА – Европейское медицинское агентство.

рекомендаций, согласно Рекомендациям ЕААСІ по биологической терапии тяжелой БА [12].

Таким образом, дупилумаб рекомендуется в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2 астмой, включая астму аллергического и эозинофильного фенотипа, а также сочетанную (когда присутствуют признаки того и другого фенотипа) и гормонозависимую. При этом в отношении таких исходов, как снижение числа тяжелых обострений, уменьшение или отмена пероральных ГКС и улучшение функции легких, отмечена сильная рекомендация.

Эффективность дупилумаба у пациентов с астмой и сопутствующим хроническим полипозным риносинуситом

Эпидемиологические данные подтверждают единство сосуществования астмы и заболеваний верхних дыхательных путей, включая АР, хронический риносинусит (ХРС) с или без назального полипоза (НП), АИРЗ, а также обструктивное апноэ сна и дисфункцию голосовых связок [35, 36]. Симптомы ХРС могут присутствовать у 22–42% пациентов с БА [37]. Показана сильная связь между ХРС и астмой (относительный риск, OR 3,47), при

Таблица 3. Рекомендации по применению дупилумаба в качестве дополнительной поддерживающей терапии у взрослых и детей 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2 астмой (адаптировано из [12])

1. Дупилумаб рекомендуется взрослым и детям 12–17 лет с неконтролируемой тяжелой Т2 астмой*, несмотря на оптимальную базисную терапию с целью:	Снижения количества тяжелых обострений астмы	Сильная рекомендация
	Уменьшения дозы или отмены пероральных кортикостероидов**	Сильная рекомендация
	Улучшения качества жизни	Условная рекомендация
	Улучшения контроля астмы	Условная рекомендация
	Улучшения функции легких***	Сильная рекомендация
	Уменьшения использования препаратов скорой помощи****	Условная рекомендация
2. Дупилумаб продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, однако долгосрочные данные по безопасности (до 2 лет) экстраполированы из исследований у пациентов с атопическим дерматитом; рекомендуется тщательное репортирование нежелательных лекарственных реакций		Условная рекомендация

Примечание. * Популяция: тяжелая астма, не контролируемая средними/высокими дозами ИГКС, плюс до 2 дополнительных базисных препаратов, включая ПКС; Т2-воспаление (согласно требованиям ЕМА) характеризуется повышением уровня эозинофилов в крови (>150 кл./мкл) и/или повышением FeNO >20 ppb; ** популяция: пациенты с тяжелой гормонозависимой астмой, получающие базисную терапию ПКС и высокие дозы ИГКС в сочетании со вторым базисным препаратом; *** популяция: подгруппа взрослых с эозинофилами крови >300 кл./мкл или с уровнем FeNO >50 ppb или пациенты с гормонозависимой астмой (базисная терапия ПКС); **** хотя величина эффекта невелика, это может быть оправданно для пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов из-за применения лекарств. FeNO – фракция оксида азота в выдыхаемом воздухе; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; ПКС – пероральные кортикостероиды; ЕМА – Европейское медицинское агентство.

этом ассоциация сильнее у пациентов, страдающих как ХРС, так и АР (OR 11,85) [38]. Анамнез и клинические симптомы полипоза носа обычно предшествует астме, и до 45% пациентов с полипозом носа заболевают астмой. Распространенность ХРС с полипозом носа выше у больных астмой (7%) по сравнению с населением в целом (4%) [39]. Наличие ХПРС, как правило, связано с тяжелой, плохо контролируемой БА с частыми обострениями, с более выраженным воспалением в верхних и нижних дыхательных путях. По данным национального регистра по тяжелой БА, около 10% пациентов имеют ХПРС [40], при этом его распространенность не различается между пациентами с аллергической и неаллергической ТБА [40].

Анализ пациентов, включенных в исследование QUEST, показал, что 22–25% страдают ХПРС и/или ХРС [30]. Последующий ретроспективный анализ показал, что применение дупилумаба у пациентов с сопутствующим ХРС/ХПРС и без ХРС/ХПРС статистически значимо улучшало ОФV₁ [41]. Кроме этого, при применении дупилумаба статистически значимо уменьшалась выраженность симптомов, специфичных для ХРС/ХПРС, и качество жизни по сравнению с плацебо, исходя из оценки по шкале SNOT-22 (тест оценки исхода болезней околоносовых пазух, состоящий из 22 пунктов) [41, 42].

Впервые влияние дупилумаба на ХПРС показано в исследовании, в котором участвовали 60 пациентов [43]. Пациенты были рандомизированы в группу

получавших дупилумаб 300 мг (нагрузочная доза 600 мг) или плацебо. Первичной конечной точкой была эндоскопическая шкала оценки назальных полипов через 16 нед, которая была значительно ниже в группе лечения дупилумабом (p<0,001). Отмечены значительные улучшения по данным компьютерной томографии околоносовых пазух, SNOT-22 и обоняния как вторичные конечные точки. Последующий анализ был проведен на 35 пациентах с астмой [44]. В этой группе дупилумаб был связан с улучшением контроля над астмой и качеством жизни пациентов.

В июне 2019 г. FDA (Американское агентство по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) дало разрешение на использование дупилумаба у пациентов с ХПРС. Основанием для этого стали результаты двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [45]. В исследования были включены пациенты с ХПРС, которые были рефрактерны к хирургическим вмешательствам или назальным стероидам в предыдущие два года. В первом исследовании участвовали 276 пациентов, которые были рандомизированы в группы применения 300 мг дупилумаба или плацебо каждые 2 нед в течение 24 нед в сочетании с мометазона фурилатом интраназально. Лечение дупилумабом привело к уменьшению размеров полипов при оценке по эндоскопической шкале назальных полипов, улучшению заложенности носа и других симптомов ХПРС. Это улучшение сопровождалось меньшей потребностью в систем-

ных стероидах или хирургическом вмешательстве, а у пациентов с коморбидной астмой было связано с улучшением ОФВ₁ и контроля астмы [45]. Во втором долгосрочном исследовании, включившем 448 пациентов, эти результаты были полностью воспроизведены во время лечения в течение 52 нед [45].

Дупилумаб в сентябре 2019 г. был зарегистрирован в странах Евросоюза, а 17 июля 2020 г. — в нашей стране.

Согласно европейскому позиционному документу по диагностике и лечению ХРС и ХПРС EPOS 2020 [36], биологическая терапия рекомендуется пациентам с ХПРС, соответствующим следующим критериям. Наличие двусторонних полипов, пациент, который перенес операцию на носовых пазухах или не подходит для операции и который имеет три из следующих характеристик: признаки Т2-воспаления (тканевые эозинофилы ≥ 10 /в поле зрения или эозинофилы крови ≥ 250 кл./мкл или общий IgE ≥ 100), необходимость как минимум двух курсов системных кортикостероидов или непрерывное использование системных кортикостероидов (≥ 2 курсов в год или долгосрочные, продолжительностью > 3 мес, курсы кортикостероидов в низких дозах или противопоказания к системным стероидам), значительно нарушенное качество жизни (SNOT-22 ≥ 40), положительный аносмический тест и/или диагноз коморбидной астмы, требующий регулярных ингаляционных кортикостероидов [36]. При этом уровень доказательств эффективности дупилумаба отмечен как 1a, что значит самый высокий.

Заключение

В заключение следует подчеркнуть, что БА — гетерогенное заболевание по своей природе и вариабельное по своему течению. Выявление патобиологических механизмов, лежащих в основе формирования фенотипов БА, или так называемых эндотипов БА, — насущная задача в оптимизации терапии БА, особенно тяжелой БА. Большая часть больных тяжелой БА (55–77%) относится к Т2-эндотипу БА и имеет эозинофильное воспаление в слизистой нижних дыхательных путей, при этом значительная часть пациентов не контролируется ИГКС. ИЛ-4 и ИЛ-13 играют ключевую роль в регуляции Т2-воспаления, что обуславливает высокую эффективность дупилумаба, блокирующего общую α -субъединицу рецептора ИЛ-4/13 у пациентов с неконтролируемой Т2 астмой средней и тяжелой степени. Дупилумаб значимо снижает частоту тяжелых обострений БА, улучшает функцию легких, приводит к улучшению качества жизни и контролю астмы, выраженному снижению дозы пероральных ГКС при одновременном уменьшении частоты обострений и улучшении функции легких. При этом дупилумаб хорошо переносится у взрослых и подростков с неконтролируемой персистирующей Т2 астмой и гормонозависимой БА. Важные предикторы ответа на дупилумаб у пациентов без гормонозависимой астмы включают количество

эозинофилов в крови более 150 кл./мм³ и FeNO более 25 ppb (частиц на миллиард). Другим фактором, благоприятствующим выбору дупилумаба, является наличие сопутствующих Т2-ассоциированных заболеваний, включая АтД, ХПРС и АР.

В настоящее время дупилумаб показан:

- в качестве дополнительной поддерживающей терапии БА среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов в возрасте 12 лет и старше с эозинофильным фенотипом или у пациентов с гормонозависимой бронхиальной астмой, получающих пероральные ГКС;

- при АтД среднетяжелого и тяжелого течения у пациентов от 12 лет и старше при недостаточном ответе на терапию топическими лекарственными препаратами или в случае, когда такие препараты не рекомендованы к применению; дупилумаб может применяться в монотерапии или одновременно с топическими лекарственными препаратами;

- в качестве дополнительной поддерживающей терапии взрослых пациентов с плохо контролируемым тяжелым ХПРС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agache I., Akdis C.A. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases // *J Clin Invest*. 2019. Vol. 129. N 4. P. 1493–503. doi: 10.1172/JCI124611
2. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease // *Lancet*. 2008. Vol. 347. N 4. P.372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
3. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Bjermer L., Casale T.B., Custovic A., et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 127. N 2. P. 355–360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
4. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. 2012. Vol. 67. N 7. P. 835–846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
5. Agache I.O. From phenotypes to endotypes to asthma treatment // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013. Vol. 13. N 3. P. 249–256. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd
6. Agache I., Akdis C.A. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine // *Allergol Int*. 2016. Vol. 65. N 3. P. 243–252. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
7. Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F., Jia G., Abbas A.R., Ellwanger A., et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma // *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180. N 8. P. 796. Corrected and republished from: *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. Vol. 180. N 5. P. 388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC
8. Bhakta N.R., Woodruff P.G. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again // *Immunol Rev*. 2011. Vol. 242. N 1. P. 220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
9. Ненашева Н.М. Т2-бронхиальная астма: характеристика эндотипа и биомаркеры // *Пульмонология*. 2019. Т. 29. № 2. С. 216–228. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
10. Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes // *Semin Immunol*. 2019. Vol. 46. P. 101301. doi: 10.1016/j.smim.2019.101301.

11. Agache I., Sugita K., Morita H., Akdis M., Akdis C.A. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015. Vol. 15. N 6. P. 29. doi: 10.1007/s11882-015-0529-x
12. Agache I., Akdis C., Akdis M., Canonica G.W., Casale T., Chivato T., et al. EAACI Biologicals Guidelines – Recommendations for severe asthma // *Allergy.* 2020. P. 1–31. doi: 10.1111/all.14425
13. Сергеева Г.Р., Емельянов А.В., Коровина О.В., Знахуренко А.А., Лешенкова Е.В., Козырева Л.В., Асатиани Н. Тяжелая бронхиальная астма: характеристика пациентов в клинической практике // *Терапевтический архив.* 2015. Т. 87. № 12. С. 26–31. doi: 10.17116/terarkh2015871226-31
14. Schleich F., Brusselle G., Louis R., Vandenplas O., Michils A., Pilette C., et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR) // *Respir Med.* 2014. Vol. 108. N 12. P. 1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007
15. Shau D.E., Sousa A.R., Fowler S.J., Fleming L.J., Robers G., et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort // *Eur Respir J.* 2015. Vol. 46. N 5. P. 1308–1321. doi: 10.1183/13993003.00779-201
16. Gandhi N.A., Pirozzi G., Graham N.M. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases // *Expert Rev Clin Immunol.* 2017. Vol. 13. N 5. P. 425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
17. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S., Pirozzi G., Staudinger H., Eckert L., et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 142. N 1. P. 171–177.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
18. Jonstam K., Swanson B.N., Mannent L.P., Cardell L.O., Tian N., Wang Y., et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis // *Allergy.* 2019. Vol. 74. N 4. P. 743–752. doi: 10.1111/all.13685
19. Furue K., Ito T., Tsuji G., Ulzii D., Vu Y.H., Kido-Nakahara M., et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis // *Immunology.* 2019. Vol. 158. N 4. P. 281–286. doi: 10.1111/imm.13120
20. Guttman-Yassky E., Bissonnette R., Ungar B., Suárez-Fariñas M., Ardeleanu M., Esaki H., et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis // *J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143. P. 155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
21. Markowitz J.E., Jobe L., Miller M., Frost C., Laney Z., Eke R. Safety and efficacy of reslizumab for children and adolescents with eosinophilic esophagitis treated for 9 years // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018. Vol. 66. N 6. P. 893–897. doi: 10.1097/MPG.0000000000001840
22. Hirano I., Dellon E.S., Hamilton J.D., Collins M.H., Peterson K., Chehade M., et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158. N 1. P. 111–122.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.042
23. Wynn T.A. IL-13 effector functions // *Annu Rev Immunol.* 2003. Vol. 21. P. 425–456. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142
24. Corren J. Role of interleukin-13 in asthma // *Curr Allergy Asthma Rep.* 2013. Vol. 13. N 5. P. 415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9
25. Paul W.E. History of interleukin-4 // *Cytokine.* 2015. Vol. 75. N 1. P. 3–7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038
26. Punnonen J., Aversa G., Cocks B.G., McKenzie A.N., Menon S., Zurawski G., et al. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B-cells // *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993. Vol. 90. N 8. P. 3730–3734. doi: 10.1073/pnas.90.8.3730
27. Gascan H., Gauchat J.F., Roncarolo M.G., Yssel H., Spits H., de Vries J.E. Human B-cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4⁺ T-cell clones // *J Exp Med.* 1991. Vol. 173. N 3. P. 747–750. doi: 10.1084/jem.173.3.747
28. Rosenberg H.F., Phipps S., Foster P.S. Eosinophil trafficking in allergy and asthma // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119. N 6. P. 1303–1310. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.048
29. Le Floch A., Allinne J., Nagashima K., Scott G., Birchard D., Asrat S., et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation // *Allergy.* 2020. Vol. 75. N 5. P. 1188–1204. doi: 10.1111/all.14151
30. Castro M., Corren J., Pavord I.D., Maspero J., Wenzel S., Rabe K.F., et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378. N 26. P. 2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092
31. Rabe K.F., Nair P., Brusselle G., Maspero J.F., Castro M., Sher L., et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma // *N Engl J Med.* 2018. Vol. 378. N 26. P. 2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
32. Manson M.L., Säfholm J., James A., Johnsson A.K., Bergman P., Al-Ameri M., et al. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways // *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145. N 3. P. 808–817.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.037
33. Gandhi N.A., Bennett B.L., Graham N.M., Pirozzi G., Stahl N., Vancopoulos G.D. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease // *Nat Rev Drug Discov.* 2016. Vol. 15. N 1. P. 35–50. doi: 10.1038/nrd4624
34. Bourdin A., Fabry-Vendrand C., Ostinelli J., Ait-Yahia M., Darnal E., Bouee S., et al. The burden of severe asthma in France: a case-control study using a medical claims database // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7. N 5. P. 1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.029
35. Tiotiu A., Plavec D., Novakova S., Mihaicuta S., Novakova P., Labor M., et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities // *Eur Respir Rev.* 2018. Vol. 27. N 150. P. 180056. doi: 10.1183/16000617.0056-2018
36. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 // *Rhinology.* 2020. N Suppl 29. 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600
37. Tay T.R., Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation // *Allergy.* 2018. Vol. 73. P. 1369–1382. doi: 10.1111/all.13370
38. Jarvis D., Newson R., Lotvall J., Hastan D., Tomassen P., Keil T., et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe // *Allergy.* 2012. Vol. 67. N 1. P. 91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
39. Langdon C., Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges // *J Asthma Allergy.* 2016. Vol. 9. P. 45–53. doi: 10.2147/JAA.S86251
40. Nenashva N., Belevsky A., Kravchenko O., Avdeev S., Emel’yanov A., Kurbacheva O., Leschenko I. Late Breaking Abstract – Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR) // *Eur Respir J.* 2019. Vol. 52. N Suppl 63. P. PA4261. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.pa4261
41. Maspero J.F., Katelaris C.H., Busse W.W., Castro M., Corren J., Chipps B.E., et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8. N 2. P. 527–539.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.016
42. Busse W., Maspero J., Katelaris C., Saralaya D., Guillonneau S., Zhang B., et al. Dupilumab improves SNOT-22 scores in

- asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyps (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST // *Eur Respir J*. 2018. Vol. 52. N Suppl 62. P. PA1125. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.pa1125
43. Bachert C., Mannent L., Naclerio R.M., Mullol J., Ferguson B.J., Gevaert P., et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis // *JAMA*. 2016. Vol. 315. N 5. P. 469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330
44. Bachert C., Hellings P.W., Mullol J., Naclerio R.M., Chao J., Amin N., et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7. N 7. P. 2447–2449. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023
45. Bachert C., Jan J.K., Desrosiers M., Hellings P.W., Amin N., Lee S.E., et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials // *Lancet*. 2019. Vol. 394. N 10209. P. 1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1
- ### REFERENCES
- Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest*. 2019;129(4):1493–503. doi: 10.1172/JCI124611
 - Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107–1119. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61452-X
 - Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(2):355–360. doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.037
 - Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012;67(7):835–846. doi: 10.1111/j.1398-9995.2012.02832.x
 - Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2013;13(3):249–256. doi: 10.1097/ACI.0b013e32836093dd
 - Agache I, Akdis CA. Endotypes of allergic diseases and asthma: an important step in building blocks for the future of precision medicine. *Allergol Int*. 2016;65(3):243–252. doi: 10.1016/j.alit.2016.04.011
 - Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(8):796. Corrected and republished from: *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(5):388–395. doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC
 - Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev*. 2011;242(1):220–232. doi: 10.1111/j.1600-065X.2011.01032.x
 - Nenasheva NM. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonologiya*. 2019;29(2):216–228. (In Russ). doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
 - Agache I. Severe asthma phenotypes and endotypes. *Semin Immunol*. 2019;46:101301. doi: 10.1016/j.smim.2019.101301
 - Agache I, Sugita K, Morita H, Akdis M, Akdis CA. The complex type 2 endotype in allergy and asthma: from laboratory to bedside. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15(6):29. doi: 10.1007/s11882-015-0529-x
 - Agache I, Akdis C, Akdis M, Canonica GW, Casale T, Chivato T, et al. EAAACI Biological Guidelines – Recommendations for severe asthma. *Allergy*. 2020;1–31. doi: 10.1111/all.14425
 - Sergeeva GR, Emelyanov AV, Korovina OV, Znakhurenko AA, Leshenkova EV, Kozyreva LV, Asatiani N. Severe asthma: characteristics of patients in clinical practice. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(12):26–31 (In Russ.). doi: 10.17116/terarkh2015871226-31
 - Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med*. 2014;108(12):1723–1732. doi: 10.1016/j.rmed.2014.10.007
 - Shau DE, Sousa AR, Fowler SJ, Fleming LJ, Robers G, et al. Clinical and inflammatory characteristics of the European U-BIOPRED adult severe asthma cohort. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1308–1321. doi: 10.1183/13993003.00779-201
 - Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NM. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–437. doi: 10.1080/1744666X.2017.1298443
 - Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):171–177.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.051
 - Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, Tian N, Wang Y, et al. Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2019;74(4):743–752. doi: 10.1111/all.13685
 - Furue K, Ito T, Tsuji G, Ulzii D, Vu YH, Kido-Nakahara M, et al. The IL-13-OVOL1-FLG axis in atopic dermatitis. *Immunology*. 2019;158(4):281–286. doi: 10.1111/imm.13120
 - Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, et al. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:155–172. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.022
 - Markowitz JE, Jobe L, Miller M, Frost C, Laney Z, Eke R. Safety and efficacy of reslizumab for children and adolescents with eosinophilic esophagitis treated for 9 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(6):893–897. doi: 10.1097/MPG.0000000000001840
 - Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, et al. Efficacy of dupilumab in a phase 2 randomized trial of adults with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2020;158(1):111–122.e10. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.042
 - Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:425–456. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141142
 - Corren J. Role of interleukin-13 in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013;13(5):415–420. doi: 10.1007/s11882-013-0373-9
 - Paul WE. History of interleukin-4. *Cytokine*. 2015;75(1):3–7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.01.038
 - Punnonen J, Aversa G, Cocks BG, McKenzie AN, Menon S, Zurawski G, et al. Interleukin-13 induces interleukin 4-independent IgG4 and IgE synthesis and CD23 expression by human B-cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(8):3730–3734. doi: 10.1073/pnas.90.8.3730
 - Gascan H, Gauchat JF, Roncarolo MG, Yssel H, Spits H, de Vries JE. Human B-cell clones can be induced to proliferate and to switch to IgE and IgG4 synthesis by interleukin 4 and a signal provided by activated CD4⁺ T-cell clones. *J Exp Med*. 1991;173(3):747–750. doi: 10.1084/jem.173.3.747
 - Rosenberg HF, Phipps S, Foster PS. Eosinophil trafficking in allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(6):1303–1310. doi: 10.1016/j.jaci.2007.03.048
 - Le Floch A, Allinne J, Nagashima K, Scott G, Birchard D, Asrat S, et al. Dual blockade of IL-4 and IL-13 with dupilumab, an IL-4R α antibody, is required to broadly inhibit type 2 inflammation. *Allergy*. 2020;75(5):1188–1204. doi: 10.1111/all.14151

30. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2486–2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092.
31. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2475–2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093
32. Manson ML, Säfholm J, James A, Johnsson AK, Bergman P, Al-Ameri M, et al. IL-13 and IL-4, but not IL-5 nor IL-17A, induce hyperresponsiveness in isolated human small airways. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):808–817.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2019.10.037
33. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NM, Pirozzi G, Stahl N, Vancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(1):35–50. doi: 10.1038/nrd4624
34. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. The burden of severe asthma in France: a case-control study using a medical claims database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1477–1487. doi: 10.1016/j.jaip.2018.12.029
35. Tiotiu A, Plavec D, Novakova S, Mihaicuta S, Novakova P, Labor M, et al. Current opinions for the management of asthma associated with ear, nose and throat comorbidities. *Eur Respir Rev*. 2018;27(150):180056. doi: 10.1183/16000617.0056-2018
36. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;Suppl 29:1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600
37. Tay TR, Hew M. Comorbid “treatable traits” in difficult asthma: current evidence and clinical evaluation. *Allergy*. 2018;73:1369–1382. doi: 10.1111/all.13370
38. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA²LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012;67(1):91–98. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02709.x
39. Langdon C, Mullol J. Nasal polyps in patients with asthma: prevalence, impact, and management challenges. *J Asthma Allergy*. 2016;9:45–53. doi: 10.2147/JAA.S86251
40. Nenasheva N, Belevsky A, Kravchenko O, Avdeev S, Emel’yanov A, Kurbacheva O, Leschenko I. Late Breaking Abstract – Preliminary analysis of the data of patients with severe bronchial asthma included in the Russian National Register of Severe Asthma (RSAR). *Eur Respir J*. 2019;54(Suppl 63):PA4261. doi: 10.1183/13993003.congress-2019.pa4261
41. Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, et al. Dupilumab efficacy in uncontrolled, moderate-to-severe asthma with self-reported chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(2):527–539.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.016
42. Busse W, Maspero J, Katelaris C, Saralaya D, Guillonneau S, Zhang B, et al. Dupilumab improves SNOT-22 scores in asthma patients with chronic rhinosinusitis or nasal polyposis (CRS/NP) in LIBERTY ASTHMA QUEST. *Eur Respir J*. 2018;52(Suppl 62):PA1125. doi: 10.1183/13993003.congress-2018.pa1125
43. Bachert C, Mannent L, Naclerio RM, Mullol J, Ferguson BJ, Gevaert P, et al. Effect of subcutaneous dupilumab on nasal polyp burden in patients with chronic sinusitis and nasal polyposis. *JAMA*. 2016;315(5):469–479. doi: 10.1001/jama.2015.19330
44. Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, et al. Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2447–2449. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023
45. Bachert C, Jan JK, Desrosiers M, Hellings PW, Amin N, Lee SE, et al. Efficacy and safety of dupilumab in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): results from two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10209):1638–1650. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31881-1

Информация об авторе / Information about the author

Ненасева Наталья Михайловна, зав. кафедрой аллергологии и иммунологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор. Адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Natalya M. Nenasheva, Head of Allergology and Immunology Department of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, PhD, professor. Address: 2/1 bld. 1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russian Federation.
E-mail: 1444031@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3162-2510>

Участие автора

Автор подготовил, прочел и одобрил финальную версию до публикации.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Author contributions

Author prepared the manuscript and approved the submitted version before the publication.

Funding information

The study had no sponsorship.

Conflict of interest

The author has no conflict of interest to disclose in relation to this article.